



(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07K 14/705, C12N 15/12, 5/10, C07K 16/28, C12N 5/12, G01N 33/53, A61K 38/17, C12Q 1/68		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/15553 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. April 1999 (01.04.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE98/02896		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 23. September 1998 (23.09.98)			
(30) Prioritätsdaten: 197 41 929.1 23. September 1997 (23.09.97) DE 198 21 060.4 11. Mai 1998 (11.05.98) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND letzvertreten durch DEN DIREKTOR DES ROBERT-KOCH-INSTITUTS [DE/DE]; Nordufer 20, D-13353 Berlin (DE).			
(72) Erfinder; und		Veröffentlicht	
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KROCZEK, Richard [DE/DE]; Molekulare Immunologie, Robert-Koch-Institut, Nordufer 20, D-13353 Berlin (DE).		Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	
(74) Anwälte: VOSSIUS, Volker usw.; Holbeinstrasse 5, D-81679 München (DE).		(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 20. Mai 1999 (20.05.99)	

(54) Title: COSTIMULATING T-CELL POLYPEPTIDE, MONOCLONAL ANTIBODIES, THEIR PREPARATION AND USE

(54) Bezeichnung: KO-STIMULIERENDES POLYPEPTID VON T-ZELLEN, MONOKLONALE ANTIKÖRPER SOWIE DIE HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG



(57) Abstract

A polypeptide (8F4 molecule) with a T-cell costimulating biological activity is disclosed, as well as monoclonal antibodies against said 8F4 molecule and hybridoma cells which produce the monoclonal antibodies, the use as medicaments of substances which inhibit the biological activity of the disclosed 8F4 polypeptide, in particular monoclonal antibodies, natural or synthetic ligands, agonists or antagonists, in particular for preventing or treating diseases which involve the immune system, the use of said 8F4 molecule or cells containing said 8F4 molecule as medicaments, in particular for preventing or treating diseases which involve the immune system, and the use of substances which specifically recognise the disclosed polypeptide, in particular monoclonal antibodies, natural or synthetic ligands, agonists or antagonists, for diagnosing diseases which involve the immune system.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Polypeptid (8F4-Molekül) mit der biologischen Aktivität der Ko-Stimulation von T-Zellen. Weiterhin betrifft die Erfindung monoklonale Antikörper gegen das 8F4-Molekül und Hybridomzellen, die die monoklonalen Antikörper herstellen. Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung von Substanzen, die die biologische Aktivität des erfindungsgemäßen Polypeptids 8F4 hemmen, insbesondere monoklonale Antikörper, natürliche oder synthetische Liganden, Agonisten oder Antagonisten, als Arzneimittel, insbesondere zur Vorbeugung oder Therapie von Erkrankungen, an denen das Immunsystem beteiligt ist. Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung des 8F4-Moleküls oder von Zellen, die das 8F4-Molekül enthalten, als Arzneimittel, insbesondere zur Vorbeugung oder Therapie von Erkrankungen, an denen das Immunsystem beteiligt ist. Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung von Substanzen, die das erfindungsgemäße Polypeptid spezifisch erkennen, insbesondere monoklonale Antikörper, natürliche oder synthetische Liganden, Agonisten oder Antagonisten, zur Diagnose von Erkrankungen, an denen das Immunsystem beteiligt ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 98/02896

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07K14/705	C12N15/12	C12N5/10	C07K16/28	C12N5/12
GO1N33/53	A61K38/17	C12Q1/68		

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K C12N GO1N A61K C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LANIER L L ET AL: "CD80 (B7) AND CD86 (B70) PROVIDE SIMILAR COSTIMULATORY SIGNALS FOR T CELL PROLIFERATION, CYTOKINE PRODUCTION, AND GENERATION OF CTL" JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 154, 1 January 1995, pages 97-105, XP002018932 see the whole document ----	1-12
A	FREEMAN G J ET AL: "CLONING OF B-2: A CTLA-4 COUNTER-RECEPTOR THAT COSTIMULATES HUMAN T CELL PROLIFERATION" SCIENCE, vol. 262, 5 November 1993, pages 909-911, XP002069402 see the whole document ---- -/-	1-12

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 March 1999

Date of mailing of the international search report

23.03.99

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bilang, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No.

PCT/DE 98/02896

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 90 04180 A (T CELL SCIENCES INC) 19 April 1990 see page 74, line 13 ---	9-12
A	WO 89 10398 A (ELLCO FOOD AB) 2 November 1989 see page 11, line 34 - page 12, line 16 see page 15, line 11 - page 16, line 17 ---	9-12
P,X	TAMATANI T, TEZUKA K: "Human Cell Surface Protein" GENESEQ DATABASE, ACCESSION NUMBER W75956, XP002094461 see the whole document & WO 98 38216 A (JAPAN TOBACCO INC) 3 September 1998 ---	1-3, 9-12, 16-19
P,X	TAMATANI T, TEZUKA K: "Human cell surface protein encoding cDNA" GENESEQ DATABASE, ACCESSION NUMBER V53199, XP002094462 see the whole document & WO 98 38216 A (JAPAN TOBACCO INC) 3 September 1998 -----	4-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/DE 98/02896**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims Nos. 13-19, 25 and 26 relate to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 98/02896

Although Claims Nos. 13-19, 25 and 26 relate to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

Although Claims Nos. 20-24 relate to a diagnostic method which is carried out on the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 98/02896

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9004180	A 19-04-1990	AU	4416189	A	01-05-1990
		CA	2000308	A	06-04-1990
		WO	9208981	A	29-05-1992
		WO	9208980	A	29-05-1992
		US	5292636	A	08-03-1994
		US	5426029	A	20-06-1995
-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO 8910398	A 02-11-1989	AT	107353	T	15-07-1994
		AU	3539289	A	24-11-1989
		DE	68916244	D	21-07-1994
		DE	68916244	T	09-02-1995
		EP	0413727	A	27-02-1991
		JP	3505156	T	14-11-1991
		US	5198357	A	30-03-1993
-----	-----	-----	-----	-----	-----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 98/02896

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES				
IPK 6	C07K14/705	C12N15/12	C12N5/10	C07K16/28

G01N33/53 A61K38/17 C12Q1/68

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07K C12N G01N A61K C12Q

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	LANIER L L ET AL: "CD80 (B7) AND CD86 (B70) PROVIDE SIMILAR COSTIMULATORY SIGNALS FOR T CELL PROLIFERATION, CYTOKINE PRODUCTION, AND GENERATION OF CTL" JOURNAL OF IMMUNOLOGY, Bd. 154, 1. Januar 1995, Seiten 97-105, XP002018932 siehe das ganze Dokument ---	1-12
A	FREEMAN G J ET AL: "CLONING OF B-2: A CTLA-4 COUNTER-RECEPTOR THAT COSTIMULATES HUMAN T CELL PROLIFERATION" SCIENCE, Bd. 262, 5. November 1993, Seiten 909-911, XP002069402 siehe das ganze Dokument ---	1-12 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

2. März 1999

23.03.99

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bilang, J

3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/02896

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 90 04180 A (T CELL SCIENCES INC) 19. April 1990 siehe Seite 74, Zeile 13 ---	9-12
A	WO 89 10398 A (ELLCO FOOD AB) 2. November 1989 siehe Seite 11, Zeile 34 – Seite 12, Zeile 16 siehe Seite 15, Zeile 11 – Seite 16, Zeile 17 ---	9-12
P, X	TAMATANI T, TEZUKA K: "Human Cell Surface Protein" GENESEQ DATABASE, ACCESSION NUMBER W75956, XP002094461 siehe das ganze Dokument & WO 98 38216 A (JAPAN TOBACCO INC) 3. September 1998 ----	1-3, 9-12, 16-19
P, X	TAMATANI T, TEZUKA K: "Human cell surface protein encoding cDNA" GENESEQ DATABASE, ACCESSION NUMBER V53199, XP002094462 siehe das ganze Dokument & WO 98 38216 A (JAPAN TOBACCO INC) 3. September 1998 -----	4-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich Obwohl die Ansprüche 13-19, 25 und 26 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
	Obwohl die Ansprüche 13-19, 25 und 26 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
	Obwohl die Ansprüche 20-24 sich auf ein Diagnostizierverfahren, das am menschlichen/tierischen Körper vorgenommen wird, beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

 Intern: des Aktenzeichen

PCT/DE 98/02896

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9004180 A	19-04-1990	AU	4416189 A	01-05-1990
		CA	2000308 A	06-04-1990
		WO	9208981 A	29-05-1992
		WO	9208980 A	29-05-1992
		US	5292636 A	08-03-1994
		US	5426029 A	20-06-1995
WO 8910398 A	02-11-1989	AT	107353 T	15-07-1994
		AU	3539289 A	24-11-1989
		DE	68916244 D	21-07-1994
		DE	68916244 T	09-02-1995
		EP	0413727 A	27-02-1991
		JP	3505156 T	14-11-1991
		US	5198357 A	30-03-1993